

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

(11)

2.017.735

T 8186

BEST AVAILABLE COPY

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Date de la mise à la disposition du public
de la demande

22 mai 1970.

(51)

Classification internationale

A 61 k 27/00.

(21)

Numéro d'enregistrement national

69 30653.

(22)

Date de dépôt

9 septembre 1969, à 16 h 30 mn.

(71)

Déposant : Société dite : BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., résidant
en République Fédérale d'Allemagne.

Mandataire : Pierre Collignon.

(54)

Médicament à action laxative.

(72)

Invention :

(30)

Priorité conventionnelle :

(32)

(33)

(31)

*Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 10 septembre
1968, n° P 17 92 500.7 au nom de la demanderesse.*

L'invention a pour objet un médicament à action laxative à base d'une combinaison de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée et de diméthylpolysiloxane activé comme corps actifs, caractérisés par le fait que la diacétyl bis-

- 5 (p-hydroxyphényl) isatine surfactivée est préparée par précipitation à partir d'un solvant polaire, non aqueux, miscible avec l'eau et par traitement subséquent par une solution aqueuse de corps surfactifs en présence d'une matière porteuse finement divisée et par le fait que la proportion en poids de la diacétyl
10 bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée ainsi obtenue au diméthylpolysiloxane activé est dans les limites de 1 à 5 pour 10 à 40.

- Selon une forme d'exécution préférée, le médicament suivant l'invention est sous forme de tablettes à mâcher qui
15 servent au traitement de constipations de différentes genèses. En règle générale, il suffit de l'absorption d'une tablette d'une composition analogue à celle de l'exemple 4, prise avant le coucher pendant environ trois jours, pour obtenir le résultat désiré. Dans des cas tenaces, l'absorption est encore continuée
20 pendant trois jours, éventuellement avec utilisation de tablettes d'une plus forte combinaison de corps actifs.

- Le remarquable résultat de traitement qu'on peut obtenir par l'utilisation du médicament selon la présente invention se manifeste par les selles qui se présentent après une courte durée
25 du traitement et qui s'effectuent sans douleurs et sans autres inconvénients inacceptables. En particulier, ce n'est que dans des cas très rares qu'on observe, avec l'utilisation du présent médicament, les douleurs abdominales et les défécations en diarrhée qui se présentent souvent dans le traitement des consti-
30 pations.

- Comme corps actif pour le présent médicament, on utilise d'une part la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée qui est portée sur un support finement divisé à base
35 d'acide silicique, par exemple sur de la kieselgur ou de l'acide silicique colloïdal, et qui est transformée en une pâte avec emploi de dérivés cellulosiques gonflants. Des essais comparatifs avec de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine fabriquée de différentes façons ont établi qu'un produit fabriqué selon le procédé suivant présente les propriétés actives les plus favo-
40 rables :

69 30653

2017735

On dissout 1 kg de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline dans 9 kg de diméthylformamide. On fait couler la solution filtrée claire lentement goutte à goutte dans 100 litres d'eau en agitant convenablement, puis on laisse reposer dix minutes, on centrifuge le précipité et on lave à l'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage ne contienne plus de diméthylformamide. Le précipité est agité dans une solution de 3 g de "TEXAPHON-K-12" dans 1 litre d'eau et, après une agitation de 30 minutes, on ajoute une suspension de 4 kg de "CELITE superfine superfloss" dans 6,4 kg d'eau, puis on ajoute encore 0,6 kg de Tylose-C-300-P en agitant. On obtient ainsi une pâte emmagasinable du corps actif amorphe surfactivé.

Comme autre corps actif dans le médicament qui fait l'objet de la présente invention, on utilise le diméthylpolysiloxane activé tel qu'il se présente par exemple sous la forme commerciale "Antifoam AF Emulsion" de la firme Dow Corning Corporation. Ce produit est pressé en tablettes avec la pâte, obtenue selon le procédé décrit ci-dessus, de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée avec appoint de corps auxiliaires et de corps d'addition usuels ainsi que de correcteurs de goût. Cependant, la fabrication de dragées et de capsules est aussi possible sans difficultés et rentre dans le cadre de l'invention.

L'action laxative de la diacétyl-(p-hydroxyphényl) isatine cristallisée connue et des préparations médicamenteuses établies à base de ce produit sont bien connues du spécialiste.

De plus, on connaît la combinaison de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée avec le diméthylpolysiloxane activé dans la proportion de 1 à 80 avec addition d'un spasmolytique, dont l'emploi remédie aux accumulations de gaz non physiologiques dans la voie gastro-intestinale.

Dans le brevet français de médicament 322 M, on a décrit des médicaments à base d'un diméthylpolysiloxane activé par de l'acide silicique finement divisé pour remédier aux accumulations moussantes de gaz dans le tube digestif. Pour augmenter l'action, on peut ajouter du lactose et pour la modifier on peut ajouter des sédatifs et des alcaloïdes.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique 2 934 472 montre l'uti-

BAD ORIGINAL

lisation d'émulsions de diméthylpolysiloxane activé par l'acide silicique pour remédier aux accumulations de gaz post-opératoires et aux douleurs qui en résultent.

Enfin, on a décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 2 951 011 des médicaments à base d'antacides avec une addition
5 de diméthylpolysiloxane pour le traitement de la flatulence.

Ces médicaments qui caractérisent l'état de la technique ne possèdent cependant aucune action laxative.

Au contraire, le médicament selon l'invention présente une
10 action laxative remarquable. Comme effet inattendu, il y a lieu de remarquer que la combinaison de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée, obtenue selon le procédé indiqué, avec le diméthylpolysiloxane dans les limites indiquées de 1 à 5 pour 10 à 40 parties en poids présente un effet
15 synergique.

D'après le tableau 1, on voit l'efficacité de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline seule et en combinaison avec le diméthylpolysiloxane activé. De plus, on a porté des
20 indications correspondantes pour la combinaison de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée avec le diméthylpolysiloxane activé, d'où il résulte qu'une dose plus faible de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée en présence de diméthylpolysiloxane activé donne moins d'échecs qu'un produit cristallisé même en présence de diméthylpolysiloxane activé.
25

Le tableau 4 fait apparaître aussi le synergisme décrit par la comparaison de la dose efficace moyenne (ED_{50}) du corps actif laxatif seul avec celle de sa combinaison avec le
30 diméthylpolysiloxane, ce qui avec l'aide du tableau 2 est d'autant plus remarquable que dans ce cas toute l'absence d'efficacité du diméthylpolysiloxane activé concernant une action laxative se trouve représentée.

Le tableau 3 montre enfin la comparaison de l'action
35 laxative d'une préparation de combinaison connue avec elle du médicament selon l'invention. Il est remarquable que, malgré le fort dosage de la préparation de combinaison connue, la dose totale en corps actifs étant plus élevée que pour le médicament selon la demande, on ne voit apparaître aucune élévation notable de l'action laxative.

40 Il serait théoriquement concevable de traiter même des cas de constipations tenaces par l'administration de quantités totales augmentées de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristallisée.

On a trouvé cependant dans la pratique qu'ainsi la fréquence et l'intensité des douleurs abdominales augmentent en provoquant des selles analogues à des diarrhées. Un tel mode de
45 traitement est donc indésirable.

Le médicament selon l'invention évite ce défaut par une diminution considérable du corps ayant lui-même une action
50 laxative. Ainsi et par les résultats prouvés dans les tableaux est démontré le progrès technique qu'il est possible d'obtenir avec le médicament selon l'invention.

Tableau 1.

Fréquence des selles en 24 heures et pourcentage des applications sans effet (échecs) par tablette après administration de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine dispersée de différentes façons.

Corps actif	Composition de la tablette selon exemple	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine	diméthyl-polysiloxane activé mg/tablette	nombre de patients	nombre de tablettes absorbées	nombre de selles en 24 h par tablette	% d'échecs
Tablette avec diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline	1	5,0	-	92	206	1	16
	2	10,0	-	82	135	2	10
	3	5,0	10,0	33	105	1,5	10
Tablette avec diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée	4	2,5	15,0	138	789	1,4	13,5
	5	5,0	10,0	29	104	1,7	7
	6	5,0	30,0	24	79	2,2	5

Tableau 2.

Influence du diméthylpolysiloxane sur la défécation

Quantité de diméthyl- polysiloxane absorbée nombre des personnes traitées augmentation du nombre de selles par jour pour les personnes traitées de 1 selle 2 selles 3 selles

15 mg	17	0	0	0
30 mg	17	0	0	0
45 mg	18	0	0	0
60 mg	16	2	0	0
75 mg	16	0	1	1

Remarque : Le diméthylpolysiloxane a été administré sous forme de tablettes à mâcher de la composition qui correspond à l'exemple 4, mais sans diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine. Ces tablettes contenaient respectivement comme seul corps actif 15, 30, 45, 60 et 75 mg de diméthylpolysiloxane.

Tableau 3. comparaison de l'action laxative, sur 11 personnes non constipées, de tablettes à mâcher selon l'exemple 4 avec une préparation de combinaison connue ayant la composition suivante par tablette :

5	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée	0,5 mg
	diméthylpolysiloxane	40,0 mg
	benzylester de l'acide mandélique	30,0 mg

10	Dosage	Nombre moyen des selles				
		Observation avant (valeur moyenne)	1 ^o jour	2 ^o jour	3 ^o jour	Observation après (valeur moyenne)
15	1 tablette selon exemple 4	0,9	1,55	2,55	1,27	0,82
20	3x2 tablettes d'une préparation de combinaison connue	1,1	1,02	1,15	0,92	0,87
25						

Dans le graphique annexé selon la figure 1, on a représenté graphiquement le nombre moyen de selles par jour en fonction de la durée du traitement. La ligne en trait interrompu montre le cours du traitement avec une tablette à mâcher selon l'exemple 4, tandis que la ligne en trait plein montre le cours du traitement avec une préparation de combinaison connue.

69 30653

7

20.17735

Tableau 4 : Dose efficace moyenne (ED_{50}) de
diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe
surfactivée (I) et d'une combinaison de 4,8 mg
de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe
surfactivée avec 36 mg de diméthylpolysiloxane
actif (II)

I : ED_{50} = 30,0 mg/kg, obtenu après administration orale à
200 rats.

II : ED_{50} = 3,3 mg/kg, compté sur la diacétyl bis-(p-hydroxyphé-
nyl) isatine amorphe surfactivée, obtenu après admi-
nistration orale à 45 rats.

Sur la figure 2 annexée, on a représenté la dose ED_{50} .

Exemple 1 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline	5,0 mg
15	Celite superfine superfloss	10,0 mg
	lactose	317,5 mg
	tylose-C-1000-P	4,0 mg
	acide citrique	9,6 mg
	cyclamate de sodium	2,5 mg
20	sel de cuisine	0,6 mg
	glycérine	0,8 mg
	arome d'orange	4,4 mg
	eau	10,0 mg
	talc	3,0 mg
25	stéarate de magnésium	2,6 mg
poids total		370,0 mg

Exemple 2 : Tablette à mâcher avec
diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline 10,0 mg
le reste de la composition comme à l'exemple 1.

69 30653

8

2017735

Exemple 3 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline	5,0 mg
	diméthylpolysiloxane activé (de préférence sous la forme d'une émulsion aqueuse anti-mousse du commerce)	10,0 mg
5	Celite superfine superfloss	20,0 mg
	lactose	480,4 mg
	tylose-C-1000-P	10,0 mg
	acide citrique	15,6 mg
	cyclamate de sodium	4,0 mg
10	sel de cuisine	1,0 mg
	glycérine	1,0 mg
	arome d'huile de mandarine	3,0 mg
	eau	15,0 mg
	émulsifiants	5,0 mg
15	Poids total	570,0 mg

Exemple 4 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe, surfactivée, finement divisée	2,5 mg
	diméthylpolysiloxane activé, comme ci-dessus	15,0 mg
20	Celite superfine superfloss	10,0 mg
	lactose	310,9 mg
	tylose-C-300-P	20,0 mg
	acide citrique	11,0 mg
	cyclamate de sodium	2,8 mg
25	sel de cuisine	0,7 mg
	glycérine	0,6 mg
	arome d'orange	5,0 mg
	émulsifiants	7,5 mg
	eau	12,0 mg
30	stéarate de calcium siliconé	2,0 mg
	Poids total	400,0 mg

69 30653

9

2017735

Exemple 5 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine, amorphe, surfactivée, finement divisée	5,0 mg
	diméthylpolysiloxane activé, comme ci-dessus	10,0 mg
5	Celite superfine superfloss	20,0 mg
	lactose	480,4 mg
	tylose-C-1000-P	10,0 mg
	acide citrique	15,6 mg
	cyclamate de sodium	4,0 mg
10	sel de cuisine	1,0 mg
	glycérine	1,0 mg
	arome d'huile de mandarine	3,0 mg
	eau	15,0 mg
	émulsifiants	5,0 mg
15	poids total	570,0 mg

Exemple 6 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée, finement divisée	5,0 mg
	diméthylpolysiloxane activé, comme ci-dessus	30,0 mg
20	Celite superfine superfloss	20,0 mg
	lactose	474,6 mg
	tylose-C-1000-P	15,0 mg
	acide citrique	16,4 mg
	cyclamate de sodium	4,2 mg
25	sel de cuisine	0,9 mg
	glycérine	0,9 mg
	huile de mandarine	3,0 mg
	émulsifiants	15,0 mg
	eau	15,0 mg
30	poids total	600,0 mg

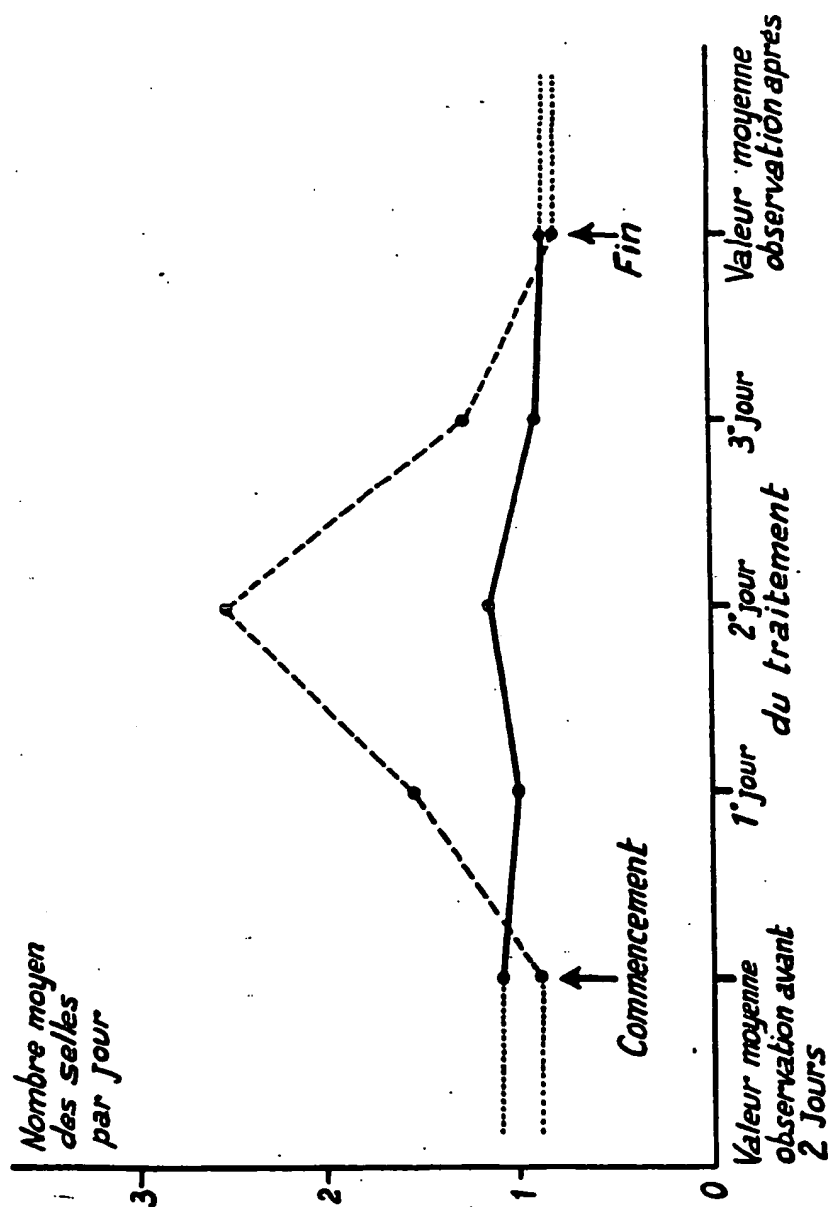
REVENDICATIONS.

1. Médicament à action laxative à base d'une combinaison de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée et de diméthylpolysiloxane activé comme corps actifs, caractérisé par
5 le fait que la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée est préparée par précipitation à partir d'un solvant polaire non aqueux, miscible avec l'eau, et par traitement subséquent par une solution aqueuse de corps surfactifs en présence d'une matière porteuse finement divisée et par le fait que la proportion en
10 poids de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée ainsi obtenue au diméthylpolysiloxane est dans les limites de 1 à 5 pour 10 à 40.

2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par ceci qu'une solution de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine
15 est introduite goutte à goutte dans l'eau avec agitation et que le dépôt décanté est transformé en une pâte par traitement avec une solution aqueuse d'un mélange en parties égales d'un sulfonate d'alcool gras et d'un sulfonate d'alkylbenzène avec addition de dérivés gonflants de la cellulose et de kieselgur.

20 3. Médicament selon les revendications 1 ou 2, caractérisé par ceci que la combinaison pâteuse de corps actifs est pressée en tablettes avec addition de corps d'addition usuels et de correcteurs de goût.

Fig. 1



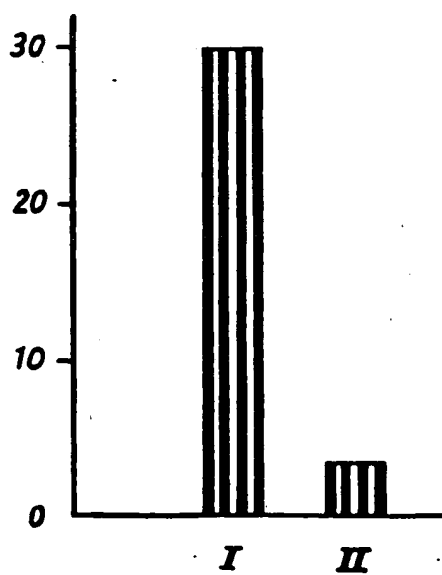
69 30653

PL. II-2

2017735

Fig. 2

ED₅₀
mg/kg



FRENCH REPUBLIC

(11) 2,017,735

NATIONAL PATENT INSTITUTE

PATENT APPLICATION

- Date of disclosure of applicn.: May 22, 1970
- (51) **Int. Cl.:** A 61 k 27/00
- (21) **Natl. Reg. No.:** 69 30653
- (22) **Date filed:** September 9, 1969
- (71) **Applicant:** BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH (FRG)
- Representative:** Pierre Collignon
- (54) **Medication with laxative action**
- (72) **Inventor:**
- (30) **Convention priority:**
- (32) (33) (31) *Patent application filed in the Federal Republic of Germany on September 10, 1968, No. P 17 92 500.7 on behalf of the applicant.*

69 30653

2017735

The present invention has as its subject a medication with laxative action based on a combination of surfactant-activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin and activated dimethylpolysiloxane as active ingredients, characterized by the fact that the surfactant-activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin is prepared by precipitation from a non-aqueous polar solvent that is miscible with water, and by subsequent treatment with an aqueous solution of surfactant substances in the presence of a finely divided carrier material, and by the fact that the proportion by weight of the amorphous surfactant-activated diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin thus obtained to the activated dimethylpolysiloxane is within the limits 1-5 to 10-40.

According to a preferred embodiment, the medication in accordance with the invention is in the form of chewable tablets which are used for the treatment of constipation of various origins. As a general rule, the ingestion of 1 tablet of a composition analogous to that in Example 4, taken before retiring for about three days, is sufficient to obtain the desired result. In stubborn cases, the ingestion is continued for three days, possibly using tablets with a stronger combination of active substances.

The remarkable therapeutic result that can be obtained by use of the medication according to the present invention is manifested by stools that appear after a brief period of treatment and which are effectuated without pain and without other unacceptable disadvantages. In particular, with the use of the present medication, it is in only very rare cases that abdominal pain and defecations with diarrhea are observed, which often occurs in the treatment of constipation.

Used as the active substance for the present medication are on one hand amorphous surfactant-activated diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin carried on a finely divided support based on silicic acid, for example on kieselguhr or colloidal silicic acid, and which is converted to a paste with the use of swelling cellulose derivatives. Comparative tests with diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin fabricated in different ways established that a product fabricated by the following method presents the most favorable active properties:

One kg crystalline diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin is dissolved in 9 kg dimethylformamide. The clear filtered solution is poured slowly dropwise into 100 liters of water with appropriate stirring, then it is left to stand for ten minutes, and the precipitate is centrifuged and washed with water until the wash water no longer contains dimethylformamide. The precipitate is stirred into a solution of 3 g "TEXAPHON-K-12" in one liter of water, and after 30 minutes of stirring, a suspension of 4 g "CELITE superfine superfloss" in 6.4 g of water is added, then 0.6 g of tylose-C-300-P is added with stirring. A storable paste of the surfactant-activated amorphous active substance is thus obtained.

Used as another active substances in the medication that is the subject of the present invention, is activated dimethylpolysiloxane as presented for example in the commercial form "Antifoam AF Emulsion" from the Dow Corning company. This product is pressed into tablets with the paste, obtained by the procedure described above, of surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin with addition of auxiliary substances and the usual addition of substances as well as taste-correcters. However, the fabrication of coated tablets and capsules is also possible without difficulty and is within the scope of the invention.

The laxative action of the known crystalline diacetyl-(p-hydroxyphenyl)-isatin and of medicinal preparations established on the basis of this product is well known to the specialist.

69 30653

2017735

In addition, the combination is known of surfactant-activated diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin with activated dimethylpolysiloxane in the proportion 1 to 80 with the addition of a spasmolytic, the use of which relieves the accumulations of non-physiological gas in the gastrointestinal tract.

In the French medication patent 322 M, medications are described that are based on a dimethylpolysiloxane activated by means of finely divided silicic acid to relieve the accumulations of foaming gas in the digestive tract. To increase the action, lactose may be added, and to modify it sedatives and alkaloids can be added.

US patent 2,934,472 shows the use of emulsions of dimethylpolysiloxane activated with silicic acid to relieve accumulations of post-operative gas and the pain that results from them.

Finally, in US patent 2,951,011 medications are described that are based on antacids with the addition of dimethylpolysiloxane for the treatment of flatulence.

These medications, which characterize the state of the art, have no laxative action, however.

In contrast, the medication in accordance with the invention has a remarkable laxative action. As an unexpected effect, it is to be noted that the combination of the surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin, obtained by the indicated method, with dimethylpolysiloxane within the indicated limits of 1-5 to 10-40 parts by weight has a synergic effect.

The efficacy of the crystalline diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin alone and in combination with activated dimethylpolysiloxane is seen from Table 1. Moreover, corresponding indications have been brought for the combination of the surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin with activated dimethylsiloxane, from which it results that a lower dose of surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin in the presence of activated dimethylpolysiloxane gives fewer failures than a crystalline product, even in the presence of activated dimethylsiloxane.

Table 4 also demonstrates the synergism described by the comparison of the mean effective dose (ED_{50}) of the laxative active substance alone with that of its combination with dimethylpolysiloxane which is particularly remarkable in view of Table 2, given that in this case the complete absence of efficacy of the activated dimethylpolysiloxane relating to laxative action is shown.

Finally, Table 3 shows the comparison of the laxative action of a known combination preparation with that of the medication in accordance with the invention. It is remarkable that in spite of the high dosage of the known combination preparation, the total dosage of active substances being higher than for the medication in accordance with the patent application, no significant elevation of the laxative action is seen to appear.

It would theoretically be conceivable to treat even stubborn cases of constipation by the administration of increased total amounts of crystalline diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin.

It has been found in practice, however, that the frequency and intensity of abdominal pain is thus increased, while causing stools analogous to diarrhea. This type of treatment method is therefore undesirable.

The medication in accordance with the invention avoids this defect by a significant decrease in the substance that itself has laxative action. Thus, by means of the results shown in the tables, technical progress is demonstrated that can be obtained with the medication in accordance with the invention.

69 30653

2017735

Table 1

Frequency of stools over 24 hours and percentage of applications without effect
(failures) per tablet after administration of diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin dispersed in different ways.

Active substance	Composition of the tablet in accordance with example	Diacetyl-bis-(p- hydroxyphenyl)- isatin	Activated dimethylpolysi loxane, mg/tablet	Number of patients	Number of tablets ingested	Number of stools per 24 hrs per tablet	% failures
Tablet with crystalline diacetyl-bis-(p- hydroxyphenyl)-isatin	1	5.0	-	92	206	1	16
	2	10.0	-	82	135	2	10
	3	5.0	10.0	33	105	1.5	10
Tablet with surfactant- activated amorphous diacetyl-bis-(p- hydroxyphenyl)-isatin	4	2.5	15.0	138	789	1.4	13.5
	5	5.0	10.0	29	104	1.7	7
	6	5.0	30.0	24	79	2.2	5

Table 2

Influence of dimethylpolysiloxane on defecation

Quantity of dimethylpoly siloxane ingested	Number of people treated	Increase in number of stools per day for the people treated		
		1 stool	2 stools	3 stools
15 mg	17	0	0	0
30 mg	17	0	0	0
45 mg	18	0	0	0
60 mg	16	2	0	0
75 mg	16	0	1	1

Note: The dimethylpolysiloxane was administered as chewable tablets of the composition that corresponds to Example 4, but without diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin. These tablets contained, respectively, 15, 30, 45, 60, and 75 mg dimethylpolysiloxane as the sole active substance.

69 30653

2017735

Table 3 Comparison of laxative action on 11 non-constipated subjects, of chewable tablets as in Example 4, with a known combination preparation having the following composition per tablet:

Surfactant-activated diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin	0.5 mg
Dimethylpolysiloxane	40.0 mg
Mandelic acid benzyl ester	30.0 mg

Dosage	Average number of stools				
	Observation before (average value)	Day 1	Day 2	Day 3	Observation after (average value)
1 tablet as in Ex. 4	0.9	1.55	2.55	1.27	0.82
3 x 2 tablets of a known combination preparation	1.1	1.02	1.15	0.92	0.87

In the attached graph in accordance with Fig. 1, the average number of stools per day is represented graphically as a function of the duration of treatment. The dotted line shows the course of treatment with a chewable tablet as in Example 4, while the solid line shows the course of treatment with a known combination preparation.

Table 4 Mean effective dose (ED_{50}) of surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin (I) and of a combination of 4.8 mg surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin with 36 mg activated dimethylpolysiloxane (II).

- I: ED_{50} = 30.0 mg/kg, obtained after oral administration to 200 rats.
 II: ED_{50} = 3.3 mg/kg, calculated based on surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin, obtained after oral administration to 45 rats.

The ED_{50} dose is represented in the attached Figure 2.

69 30653

2017735

Example 1: Chewable tablet of composition:

Crystalline diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin	5.0 mg
Celite, superfine superfloss	10.0 mg
Lactose	317.5 mg
Tylose-C-1000-P	4.0 mg
Citric acid	9.6 mg
Sodium cyclamate	2.5 mg
Common salt	0.6 mg
Glycerine	0.8 mg
Orange flavor	4.4 mg
Water	10.0 mg
Talc	3.0 mg
Magnesium stearate	2.6 mg
Total weight	370.0 mg

Example 2: Chewable tablet with crystalline diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin, the reminder of the composition same as in Example 1.

10.0 mg

Example 3: Chewable tablet of composition:

Crystalline diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin	5.0 mg
Activated dimethylpolysiloxane (preferably in the form of a commercial anti-foaming aqueous emulsion)	10.0 mg
Celite, superfine superfloss	20.0 mg
Lactose	480.4 mg
Tylose-C-1000-P	10.0 mg
Citric acid	15.6 mg
Sodium cyclamate	4.0 mg
Common salt	1.0 mg
Glycerine	1.0 mg
Mandarin oil flavor	3.0 mg
Water	15.0 mg
Emulsifiers	5.0 mg
Total weight	570.0 mg

69 30653

2017735

Example 4: Chewable tablet of composition:

Finely divided surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin	2.5 mg
Activated dimethylpolysiloxane, as above	15.0 mg
Celite, superfine superfloss	10.0 mg
Lactose	310.9 mg
Tylose-C-300-P	20.0 mg
Citric acid	11.0 mg
Sodium cyclamate	2.8 mg
Common salt	0.7 mg
Glycerine	0.6 mg
Orange flavor	5.0 mg
Emulsifiers	7.5 mg
Water	12.0 mg
Siliconized calcium stearate	2.0 mg
Total weight	400.0 mg

Example 5: Chewable tablet of composition:

Finely divided surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin	5.0 mg
Activated dimethylpolysiloxane, as above	10.0 mg
Celite, superfine superfloss	20.0 mg
Lactose	480.4 mg
Tylose-C-1000-P	10.0 mg
Citric acid	15.6 mg
Sodium cyclamate	4.0 mg
Common salt	1.0 mg
Glycerine	1.0 mg
Mandarin oil flavor	3.0 mg
Water	15.0 mg
Emulsifiers	5.0 mg
Total weight	570.0 mg

Example 6: Chewable tablet of composition:

Finely divided surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin	5.0 mg
Activated dimethylpolysiloxane, as above	30.0 mg
Celite, superfine superfloss	20.0 mg
Lactose	474.6 mg
Tylose-C-1000-P	15.0 mg
Citric acid	16.4 mg
Sodium cyclamate	4.2 mg
Common salt	0.9 mg

69 30653

2017735

Glycerine	0.9 mg
Mandarin oil	3.0 mg
Emulsifiers	15.0 mg
Water	15.0 mg
Total weight	<hr/> 600.0 mg

CLAIMS

1. Medication with laxative action based on a combination of surfactant-activated diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin and activated dimethylpolysiloxane as active substances, characterized by the fact that the surfactant-activated diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin is prepared by precipitation from a water-miscible, non-aqueous polar solvent, and by subsequent treatment with an aqueous solution of surfactant substances in the presence of a finely divided carrier material and by the fact that the proportion by weight of the surfactant-activated amorphous diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin thus obtained to the dimethylpolysiloxane is within the limits 1-5 to 10-40.
2. Medication in accordance with claim 1, characterized by the fact that a solution of diacetyl-bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin is introduced dropwise into water with stirring and that the decanted deposit is converted to a paste by treatment with an aqueous solution of a mixture of equal parts of a fatty alcohol sulfonate and an alkylbenzenesulfonate with the addition of swelling cellulose derivatives and of kieselguhr.
3. Medication in accordance with claims 1 and 2, characterized by the fact that the pasty combination of active substances is pressed in tablets with the addition of the usual additives and of taste correcters.

Plate I-2

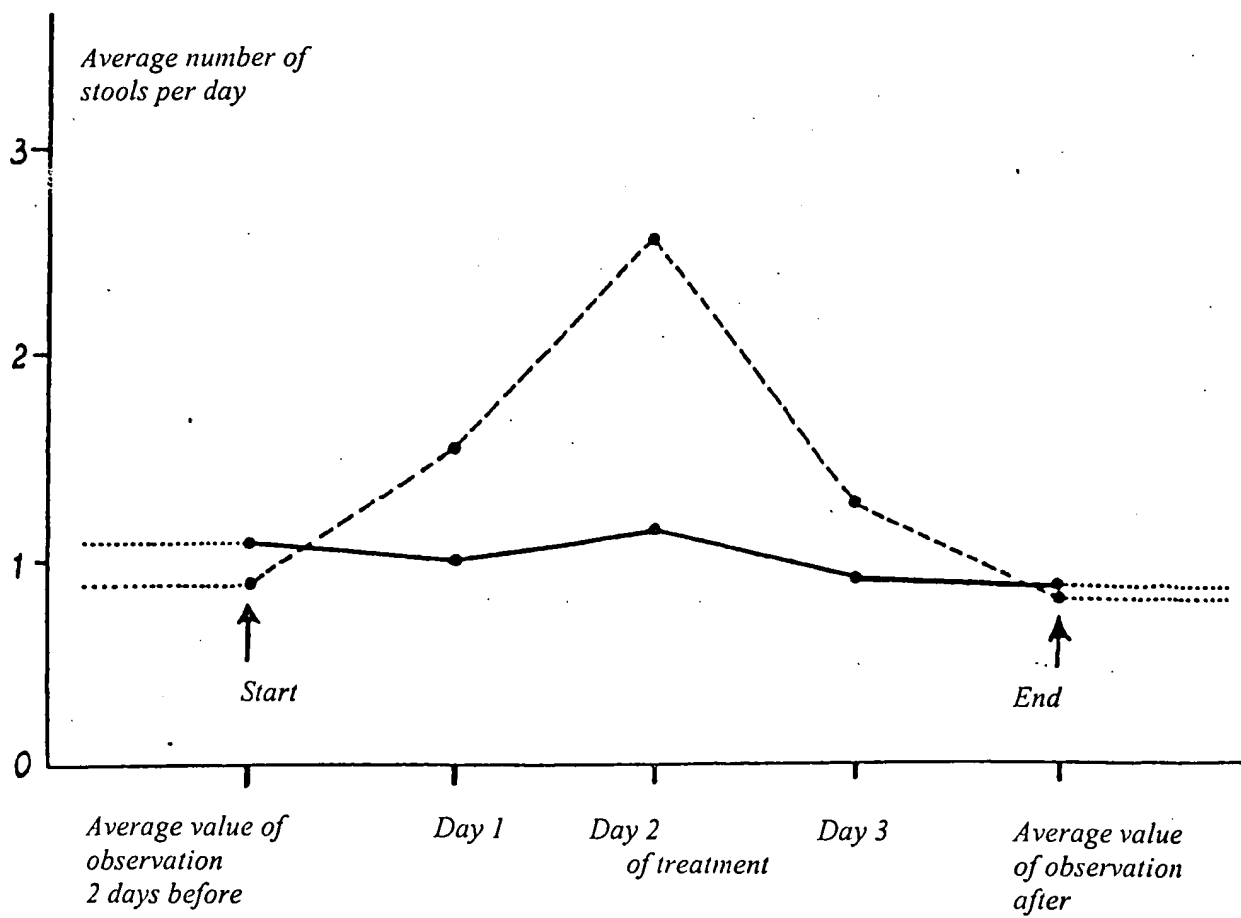
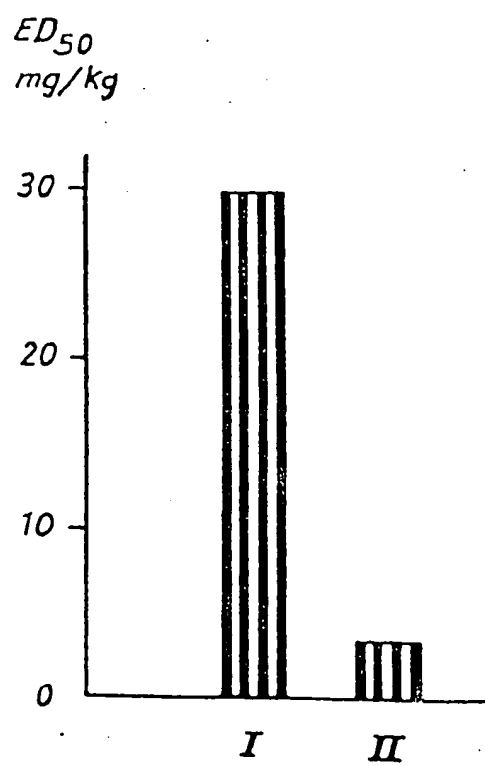
Fig:1

Plate II-2

Fig. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.